UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1949 N°97

# Les ictères apparus chez des sujets traités par la Streptomycine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

*présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949*

PAR

**Guy SATGÉ**

MEMBRES DU JURY.... MM. TAPIE, *Président.*
GADRAT
DARNAUD
LAPORTE, } *Assesseurs*
POULHÈS *Suppléant.*

CARCASSONNE
Imprimerie BONNAFOUS et FILS
48, Rue Aimé-Ramon, 48

1949

# LES ICTÈRES APPARUS CHEZ DES SUJETS TRAITÉS PAR LA STREPTOMYCINE

LES ICTÈRES APPARUS

CHEZ DES SUJETS TRAITÉS

PAR LA STREPTOMYCINE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1949 N° 97

# Les ictères apparus chez des sujets traités par la Streptomycine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

*présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949*

PAR

**Guy SATGÉ**

MEMBRES DU JURY. MM. TAPIE, *Président.*
GADRAT
DARNAUD } *Assesseurs*
LAPORTE.
POULHÈS *Suppléant.*

CARCASSONNE
Imprimerie BONNAFOUS et FILS
48, Rue Aimé-Ramon, 48

UNIVERSITE DE TOULOUSE

# FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

## TABLEAU DU PERSONNEL

| | MM |
|---|---|
| Doyen | LEFEBVRE |
| Assesseur | BRUSTIER |
| Doyens-Honoraires | GORSE-CALVET |

**Professeurs honoraires**

MM. RISPAL, MERIEL, RIBAUT, LAFFORGUE, SERR, GARIPUY, CLERMONT

### PROFESSEURS

| | MM | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique de neurologie et psychiâtrie | RISER | Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose | MOREL |
| Clinique médicale | TAPIE<br>ROQUES | Bactériologie Hygiène - Médecine sociale | ANDRIEU |
| Clinique obstétricale | GUILHEM. | Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | VIRENQUE |
| Physiologie | SOULA | Clinique des maladies des voies urinaires | FABRE (P.) |
| Clinique chirurgicale et du cancer | DUCUING | Matière medicale | VINCENT |
| Physique biologique et médicale | BUGNARD | Hydrologie thérapeutique et climatologie | MERIEL (P.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | NANTA | Anatomie pathologique | FABRE (J.) |
| Chimie et toxicologie | BRUSTIER | Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale | CALVET |
| Pathologie générale et médecine expérimentale | SENDRAIL | Clinique ophtalmologique | CALMETTES |
| Clinique chirurgicale et gynécologique | LEFEBVRE | Chimie biologique | VALDIGUIE |
| Anatomie | VALLOIS<br>LAZORTHES | Medecine légale et Médecine du travail | PLANQUES |
| Histoire naturelle | DELAS | Histologie et embryologie | BROUSSY |
| Clinique médicale infantile et puériculture | SOREL (R) | Médecine sociale | BOUNHOURE |
| Pharmacie | CAUJOLLE | Thérapeutique | GADRAT |
| | | Pathologie externe | GRIMOUD. |

### PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | | | |
|---|---|---|---|
| Physiologie | M BAISSET | Anatomie | COULOUMA |

### AGRÉGÉS EN EXERCICE

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Anatomie | POULHÈS, ch. f. | Chirurgie | RIEUNAU<br>DIEULAFE<br>DAMBRIN P. |
| Histologie | BIMES, ch. des f. | Pharmacie | COUTURIER |
| Médecine | DARNAUD<br>GERAUD<br>DARDENNE<br>LAPORTE (J | Chimie générale pharmaceutique | BLANC |
| Ophtalmologie | DEODATI | Histoire Naturelle Pharmaceutique | Mme DULUCQ-MATHOU |
| Physique Médicale | MARQUES | Microbiologie | BOUISSET |
| Obstétrique | PONTONNIER, Ch. F. | Odonto-Stomatologie | CADENAT |

### COURS COMPLÉMENTAIRES

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes | GUILHEM | Botanique et cryptogamie | Mme DULUCQ-MATHOU |
| Chimie pathologique | VALDIGUIÉ (P. | Chimie analytique | BLANC |
| Chimie biologique | VALDIGUIE(P | Hydrologie et géologie | ASTRE |
| Chimie minérale | BLANC | Anatomie médico-chirurgicale | THOMAS |
| Physique pharmaceutique | AUVERGNAT | Pharmacodynamie | BAISSET |
| Dermatologie et syphiligraphie | BAZEX | Bactériologie et Hygiène | LAPORTE |
| Legislation pharmaceutique | BOUISSET | Urologie | LHEZ |
| Tuberculose | MOREL L.) | Ophtalmologie | DEODATI |
| Chirurgie Pulmonaire | DAMBRIN. | Neuro-chirurgie | LAZORTHES |
| Microbiologie | BOUISSET | Oto-Rhino-Laryngologie | CLAUX |
| Parasitologie | LASSERRE | Mycologie | MORQUER |
| | | Psychiatrie | GAYRAL |

Secrétaire de la Faculté : ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération du 12 mai 1891).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A NOTRE MAITRE, PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TAPIE

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse; qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT
Professeur de Thérapeutique

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARNAUD
Professeur agrégé à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPORTE
Professeur agrégé à la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR POULHÈS
Chargé des fonctions d'Agrégé à la Faculté

Nous tenons à les remercier de la bienveillance avec laquelle ils ont accueilli notre thèse et des leçons qu'ils nous ont prodiguées au cours de nos études médicales.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre gratitude.

A MON AMI

LE DOCTEUR PIERRE PINEL

Médecin assistant des Hôpitaux

Hommage de ma reconnaissance.

# INTRODUCTION

L'usage croissant de la streptomycinothérapie nous donne l'occasion d'observer certaines manifestations pathologiques dont l'étiologie demeure encore imprécise.

Si quelques-unes sont actuellement du domaine classique, d'autres restent toujours en cours d'étude.

Nous voulons parler des ictères observés dans les traitements par la streptomycine, que ces ictères se produisent au cours même du traitement ou après son arrêt.

Quelle est leur étiologie L'antibiotique doit-il en être tenu pour responsable ? Quel est leur méthode de transmission dans le cas d'une origine infectieuse ?

Autant de problèmes à résoudre auxquels ce travail essaie d'apporter sa modeste contribution.

## CHAPITRE I

# Observations de quelques cas

Avant tout autre chose, une question se pose : ces ictères au cours de la streptomycinothérapie ont-ils une existence effective, réelle ?

Certains auteurs ne semblent pas en avoir rencontré et les ont passés sous silence.

En Amérique, FARRINGTON et ses collaborateurs, qui ont étudié les accidents entraînés par l'application de la streptomycine, insistent sur l'intégrité du foie (J. A. M. A., 28 février 1948, 136-688).

Par contre, toujours en Amérique, le rapport sur la streptomycine présenté au Congrès Américain de Pharmacie et de Chirurgie (J. A. M. A., 8 novembre 1947) note, sur 930 malades, 2 cas d'ictères survenus en cours de traitement

En France, à Paris, MM. G. DECOURT et GUILLEMIN comptent sur 140 malades traités, 7 cas d'ictères, soit 5 % (Soc. Méd. Hop. Paris, 1948, n$^{os}$ 20-21).

Les Montpelliérains s'y arrêtent également dans le service de MM. JANBON et BERTRAND ; pendant six mois de fonctionnement du Centre de Streptomycinothérapie, de septembre 1948 à février 1949, on note 4 cas d'ictères.

Enfin, nous-mêmes avons relevé dans le service de M. le Professeur TAPIE, à compter du début de l'application des traitements par la streptomycine, 4 cas d'ictères que nous exposons plus loin.

Y a-t-il simple coïncidence ? L'antibiotique est-il en cause ? Autant de questions sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement.

Quoi qu'il en soit, le fait est là : ces ictères existent ; nous n'en voulons pour preuve que les observations qui suivent.

A Paris, dans le service de M. Jacques DECOURT, nous relevons les cas suivants :

## OBSERVATION N° 1

M. G..., dix-neuf ans, est en traitement depuis le 15 janvier 1948 pour méningite tuberculeuse. Depuis cette date, il reçoit quotidiennement 1 gr. 50 de Streptomycine Le 24 mai apparaît un ictère franc, apyrétique, avec décoloration des matières et coloration foncée des urines qui contiennent des pigments et des sels biliaires. Il existe quelques troubles digestifs, pas de prurit. La cutiréaction à la Streptomycine est négative.

## OBSERVATION N° 2

Mme M..., âgée de 26 ans, est traitée depuis le 21 juin 1947 par la Streptomycine (2 gr. par jour pendant 2 mois, 1 gr. 50 pendant 4 mois). Le traitement est arrêté au bout de 6 mois, à la fin décembre, le résultat paraissant satisfaisant.

Au cours du traitement ont été constatés plusieurs accidents imputés à la Streptomycine : tout d'abord, neuf jours après le début du traitement, une éruption généralisée en placards prurigineux qui disparut en quelques jours, puis, bien plus tard, le 15 octobre, une nouvelle éruption du type scarlatiniforme, faiblement prurigineuse, qui n'atteignit que les membres supérieurs et durant seulement quelques jours. Le 20 février, alors qu'elle séjourne dans un sanatorium où elle a été envoyée en raison des lésions tuberculeuses pulmonaires préexistant à la méningite, apparaît un ictère, précédé pendant trois ou quatre jours de troubles digestifs.

La température est normale, le foie un peu gros et sensible. L'ictère persiste sans changement jusqu'à la fin mars, puis rétrocède lentement dans le courant d'avril. Pendant l'évolution de l'ictère est survenue, une poussée évolutive avec hémoptysie et aggravation considérable des lésions pulmonaires.

## OBSERVATION N° 3

Mlle C..., dix-huit ans, subit un traitement par la Streptomycine pour méningite tuberculeuse, à partir du 19 juillet 1947, à la dose de 2 gr. par jour pendant 5 mois.

Le traitement est interrompu le 17 décembre, l'état de la malade paraissant satisfaisant. Le 21 janvier, apparaît un ictère qui se généralise et fonce rapidement. Cet ictère se prolonge pendant plus d'un mois et demi, puisque le 8 mars, un subictère persiste encore. Aucune reprise de l'évolution méningée n'a été notée à cette date, ni depuis.

## OBSERVATION N° 4

M. H..., vingt-neuf ans, est traité par la Streptomycine pour méningite tuberculeuse, du 9 octobre 1947 au 28 février 1948, pendant près de cinq mois, à la dose de 2 grammes par jour.

Son état qui, très grave au début, s'est rapidement amélioré, semble alors stabilisé. Six jours après l'arrêt du traitement apparaît un subictère des conjonctives, suivi le lendemain, d'un ictère généralisé, accompagné de nausées et de vomissements, mais sans prurit et sans fièvre. Le foie est légèrement augmenté de volume et sensible à la palpation. Deux jours après, l'ictère s'atténue pour disparaître au bout de 9 jours.

## OBSERVATION N° 5

M. H..., vingt et un ans, est hospitalisé pour une méningite tuberculeuse le 25 septembre 1947 et traité aussitôt par la Streptomycine à la dose de 2 grammes par jour jusqu'au 19 décembre, pendant près de 3 mois. A cette date, il quitte le service. Vers le 15 février apparaissent une diplopie, des vomissements, un subictère léger. Il revient dans le service le 27 février, date à laquelle on constate un état d'obnubilation marquée, mais pas de signes méningés.

Le liquide céphalo-rachidien est normal. Le traitement par la Streptomycine est repris à la dose antérieure. L'obnubilation disparaît, en quelques jours, mais l'ictère subsiste, discret, pendant 17 jours. Le malade a subi une deuxième série de Streptomycine pendant un mois et est parti en sanatorium le 1er avril 1948.

## OBSERVATION N° 6

Mme B..., vingt-sept ans, est traitée par la Streptomycine pour méningite tuberculeuse, du 9 juillet au 19 novembre 1947, à la dose de 2 grammes jusqu'au 8 août, 1 gr. 50 à partir de cette date.

Lorsqu'elle sort du service, le 23 décembre, son état est excellent, mais une rechute survient le 8 mars 1948, date à laquelle elle revient dans le service, présentant un état

d'obnubilation très intense, avec un syndrome méningé : à l'examen on constate en outre l'existence d'un ictère généralisé qui a débuté le 20 février, tandis que la température s'élevait entre 38 et 39°. L'ictère a foncé progressivement et a atteint son maximum en une dizaine de jours. Quelques épistaxis ont été constatés pendant cette période. A l'entrée dans le service, l'ictère commence à pâlir. On peut noter que, lors de son premier séjour la malade avait subi plusieurs cuti-réactions à la Streptomycine qui étaient restées négatives. Il en a été de même pendant le deuxième séjour, lors de l'évolution de l'ictère. Le 26 mars, celui-ci était presque effacé.

Il avait entièrement disparu le 8 avril, mais pendant le même temps, la constatation d'une rechute évidente de la méningite avait amené à reprendre le traitement qui a été poursuivi à la dose de 2 grammes par jour pendant toute la durée de l'ictère et plus tard jusqu'au décès de la malade survenu le 17 mai 1948.

## OBSERVATION N° 7

Mm M..., âgée de 19 ans est entrée le 9 juillet 1947 pour méningite tuberculeuse. Le lendemain commence le traitement par la Streptomycine qui sera poursuivi jusqu'au 16 décembre à la dose quotidienne de 2 gr. jusqu'au 13 octobre, puis 1 gr. 50 du 14 octobre au 16 décembre. Elle sort à cette date en excellent état. Mais le 30 janvier 1948, elle re-

vient, ayant perdu 2 kilogs depuis son départ. En outre ,elle présente depuis une semaine un ictère franc généralisé apyrétique. La cuti-réaction et l'intradermoréaction à la Streptomycine sont négatives. L'ictère s'efface en une quinzaine de jours. Mais le 10 mars, la malade revient dans le service pour une rechute de la méningite qui provoque une reprise du traitement à la dose initiale. Une nouvelle cuti-réaction effectuée quelques jours après est négative. Une amélioration rapide de l'état général survient et l'on ne constate aucune nouvelle manifestation hépatique. Le traitement par la Streptomycine est poursuivi actuellement.

Un certain nombre de malades traités à Montpellier par la Streptomycine ont présenté des accidents semblables. Dans le service de MM. M. JANBON et L. BERTRAND, nous relevons les observations ci-après :

## OBSERVATION N° 8

G..., Manuel, vingt-six ans, est admis le 12 mars 1948 pour une tuberculose pulmonaire gauche excavée avec macro-nodules broncho-pulmoniques éparpillés sur les deux champs pulmonaires. La Streptomycine est administrée du 17 mars au 16 novembre 1948 (à la dose quotidienne de 2 grammes jusqu'au 8 juillet, puis de 1 gr. 50 jusqu'au 30 août, enfin de 1 gramme jusqu'au 16 novembre).

En cours de traitement, le 1er septembre 1948, soit cinq mois et demi après son instauration (dose totale à cette date, 310 grammes) survient un ictère peu intense, mais net, avec apyrexie, dimensions normales du foie, perte de poids (2 kilogs). Les urines contiennent des sels et des pigments bilaires ; les selles sont modérément décolorées ; le tubage duodénal n'est pas pratiqué, enfin le taux de prothrombinémie, seul test hépatique alors pratiqué, est normal (100 %).

Disparition de l'ictère et reprise du poids un mois après.

## OBSERVATION N° 9

P... Joseph, vingt-six ans, est admis le 7 février 1948 pour une miliaire tuberculeuse bronchogène. Le traitement par la Streptomycine est institué dès son entrée à la dose de 2 grammes par vingt-quatre heures ; il est interrompu le 15 juillet 1948, lorsque, après plus de 5 mois, le nettoyage radiologique de la miliaire est réalisé (dose totale, 318 gr.).

Le 5 septembre 1948, soit cinquante jours après l'arrêt du traitement, alors que le malade attendait un placement sanatorial, survient un ictère franc sans fièvre ni augmentation du volume hépatique, mais avec une perte de poids de 3 kilogrammes.

Les urines sont chargées de sels et de pigments biliaires, les selles sont décolorées et le tubage duodénal ne ramène pas de bile.

Le fonctionnement hépatique est défectueux : taux de prothrombinémie, 70 % ; mauvaise galactopexie (présence de galactose dans les urines vingt-quatre heures après). Guérison et reprise de poids un mois après.

La biopsie hépatique pratiquée par voie transthoracique antérieure montre de vastes infiltrats périportaux (lymphocytes et plasmocytes) une infiltration diffuse des travées par les mêmes éléments et une amorce de désintégration centro-lobulaire.

## OBSERVATION N° 10

Z... Gérard, vingt-deux ans, entre le 2 juin 1948 pour une tuberculose pulmonaire aiguë à forme de lobite supérieure droite. La Streptomycine est administrée du 6 juin au 2 octobre 1948 (à la dose quotidienne de 2 gr. jusqu'au 16 juillet, puis de 1 gr. 50 jusqu'au 30 août, enfin de 1 gr. jusqu'au 2 octobre) avec une dose totale de 184 grammes.

Le malade rentre chez lui en bonne voie de guérison le 4 octobre 1948, avec un pneumothorax total à entretenir.

Le 2 décembre 1948, soit deux mois après l'arrêt du traitement, se manifeste pour une durée de trois semaines environ un ictère franc apyrétique. Les urines sont foncées et les selles entièrement décolorées ; le malade étant hors de portée, aucune exploration fonctionnelle ni anatomique du foie n'a pu

être pratiquée. Nous avons revu le malade le 20 février 1949 en parfait état de santé, avec un gain de poids considérable.

## OBSERVATION N° 11

U... Jean, vingt-quatre ans, est admis le 18 juin 1948, avec une méningite tuberculeuse. Le traitement par la Streptomycine, immédiatement entrepris par injection arachnoïdiennes et musculaires est ensuite poursuivi par la seule voie générale (à la dose quotidienne de 2 gr. jusqu'au 30 août 1948 et de 1 gr. par la suite).

En cours de traitement, le 17 février 1949, alors que le malade est en parfait état général apparent et se lève malgré une arachnoïdite spinale cloisonnante, survient un ictère : la dose totale de Streptomycine est alors de 330 grammes après huit mois de traitement ininterrompu. L'ictère est franc, sans fièvre ni hépatomégalie ; on note une perte de poids de 2 kilogrammes, mais pas de rechute méningée. Les urines sont acajou, les selles décolorées et le tubage duodénal ne ramène pas de bile. Exploration fonctionnelle du foie : taux de prothrombinémie à 40 % : thymol-test, 6 unités Mac-Lagan.

La biopsie hépatique pratiquée par ponction intercostale antérieure montre d'importantes lésions interstitielles diffuses avec vastes filtrats lympho-histio-plasmocytaires

dans les espaces porte. En outre, il existe une importante dégénérescence parenchymenteuse centro-lobulaire caractéristique.

* * *

Enfin, ici même, dans le service de M. le Professeur TAPIE nous avons relevé les observations suivantes :

## OBSERVATION N° 12

R... Adèle, âgée de 48 ans.

Erythème noueux tuberculeux traité par la Streptomycine.

Hospitalisée en avril 1948 dans la salle Dieulafoy pour érythème noueux avec une cuti-réaction tuberculinique fortement positive et des signes d'imprégnation bacillaire. La radiographie montre une adénopathie du hile droit.

On institue un traitement par la Streptomycine par voie parentérale à la dose de 1 gr. par jour du 31 mai au 26 juin, ce qui nous donne un total de 27 grammes de Streptomycine.

On note l'apparition d'un zona en cours de traitement. L'état général s'améliore très nettement et la malade sort le 1er juillet 1948.

Elle est hospitalisée à nouveau en octobre 1948 à la salle Potain pour altération de l'état

général et légère poussée fébrile à 37°5-38° accompagnée d'éruption morbilliforme thoracodorsale. On ne découvre aucune localisation tuberculeuse.

On n'institue pas de traitement par la Streptomycine. La malade sort le 6 décembre 1948.

Elle est hospitalisée à nouveau salle Trousseau, le 13 avril 1949 pour un ictère qui a débuté assez brutalement 15 jours avant son entrée, avec troubles gastro-intestinaux et température à 38°5. C'est un ictère franc avec décoloration des matières, un thymol à 246 et une urée sanguine à 0 gr. 45.

Cet ictère régresse en un mois environ avec persistance de l'asthénie et d'un léger état fébrile.

Le 3 mai, le thymol est à 150.

Le malade sort le 10 juin en bon état.

Voici donc un cas d'ictère qui a débuté 9 mois après l'arrêt du traitement par la Streptomycine.

## OBSERVATION N° 13

G... Henriette, vingt-cinq ans.

Polysérite tuberculeuse traitée par la Streptomycine.

Antécédents : un frère tuberculeux pulmonaire. Pas d'antécédents tuberculeux personnels.

Entre juillet 1946 et janvier 1947, divers troubles s'installent : un amaigrissement marqué, de la dyspnée d'effort et surtout on note une sensible altération de l'état général.

En février 1947 apparaît une pleurésie droite qui guérit, mais à laquelle succède en avril 1947 une ascite à liquide abondant, accompagné de douleurs abdominales et de diarrhée.

L'état de la malade est stationnaire pendant près d'un an, jusqu'en mars 1948, date où elle entre au Sanatorium des Escaldes. Là, l'inoculation au cobaye du liquide d'ascite est négative, ce qui fait mettre en doute sa nature tuberculeuse.

Cependant l'ascite augmente de volume et nécessite des ponctions répétées : l'état général va toujours déclinant. Aussi, envoie-t-on la malade à Purpan.

Elle entre dans le service, salle Trousseau, le 16 décembre 1948, avec une ascite très abondante déplissant l'ombilic et s'accompagnant de circulation veineuse collatérale. Le liquide d'ascite est riche en lymphocytes, avec Rivalta négatif. L'inoculation au cobaye est également négative.

Au point de vue cardio-vasculaire, il existe une grosse dyspnée d'effort avec tachycardie et turgescence des jugulaires.

A l'auscultation, le cœur a un rythme rapide. On entend des frottements péricardiques. La matité cardiaque est normale.

L'orthodiagramme est également normal dans tous ses diamètres. La tension artérielle est à 10-8.

Au point de vue pleuro-pulmonaire, on trouve de la matité des bases sans épanchement. La radio nous montre un sinus droit pincé.

La cuti-réaction tuberculinique est positive. Une numération globulaire nous donne 5.780.000 globules rouges, 6.800 globules blancs.

On institue un traitement par la Streptomycine.

On injecte par voie générale, du 4 janvier au 14 février 1949, un gramme par jour, soit un total de 42 grammes.

Par voie péritonéale, de décembre 1948 à avril 1949, on pratique 9 injections de 10 centigrammes, soit un total de 90 centigrammes.

On ne constate pas d'amélioration. L'ascite se reproduit rapidement et oblige à de multiples ponctions.

Le 17 mai 1949, soit 5 mois après l'entrée de la malade dans le service, 3 mois après l'arrêt de la Streptomycine par voie générale et 1 mois après l'arrêt de la Streptomycine par voie péritonéale, apparaît un ictère. D'abord léger, il devient de plus en plus net. Les urines sont ictériques avec pigments et sels biliaires. Les selles ne sont pas décolorées. Il n'y a pas de prurit. La courbe thermique reste normale. Thymol-test : 250 (un thymol, fait le 14 janvier, soit 4 mois avant, avait donné 30).

L'ictère dure trois semaines, puis disparaît progressivement, mais complètement.

En revanche, l'état général s'aggrave. La fièvre apparaît et va croissant. L'anorexie est complète. L'asthénie est très marquée et s'accompagne bientôt de confusion mentale. A la ponction lombaire, on trouve un syndrome de Froin. La malade meurt le 13 juillet 1949.

A la nécropsie, le foie est gros, congestif, muscadé, mais non cirrhotique. Le cœur est enterré dans une gangue conjonctive et lardacée indissociable du myocarde : il y a des travées de dégénérescence graisseuse à l'intérieur du myocarde.

## OBSERVATION N° 14

C... Sabine, 36 ans.

En traitement dans le service pour Polysérite bacillaire. Cette malade ne présentait aucun antécédent tuberculeux. Elle est mère de deux enfants de 8 et 11 ans ; tous deux en excellente santé.

L'origine réelle de sa maladie est inconnue. Après une période de 1 mois de signes d'imprégnation bacillaire, apparaît, en juillet 1947, une péricardite. La ponction ramène un liquide citrin à rivalta positif.

Considéré comme d'origine rhumatismale, cette péricardite fut traitée par le salicylate et la pénicilline, bien entendu sans résultat.

En août 1947, soit un mois après le début de la péricardite, apparaît une pleurésie séro-fibrineuse bilatérale qui amène l'hospitalisation. On fait alors le diagnostic de pleuro-péricardite tuberculeuse. On ne possède malheureusement pas encore de Streptomycine. Cependant, les deux localisations bacillaires s'améliorent et la malade sort le 10 septembre 1947.

Elle est hospitalisée à nouveau en août 1948, dans la salle Trousseau avec, outre son syndrome pleuro-péricardique, une réaction péritonéale se traduisant par une ascite à formule inflammatoire qu'on ponctionnera à plusieurs reprises.

Le foie est de volume normal. Il n'existe pas d'œdème des membres inférieurs ni de signes d'asystolie. Aussitôt, c'est-à-dire à partir d'août 1948, on institue un traitement par la Streptomycine par voie générale et par voie intrapéritonéale.

Par voie générale on injecte 2 grammes par jour, du 4 août au 15 septembre 1948, soit 84 grammes. Puis, on arrête les injections pour les reprendre de décembre 1948 au 11 février 1949, délai corrspondant à 60 grammes environ. Soit, pour la voie générale, un total de 144 grammes.

En plus, d'octobre 1948 à mars 1949, on injecte par voie intrapéritonéale, 10 centigrammes de Streptomycine hebdomadaire, ce qui nous donne, pour cette voie, un total de 2 gr. 50.

La malade a donc reçu en tout 146 gr. 50 d'antibiotique, auquel on associe, en même temps, une thérapeutique à base d'extraits hépatiques, de vitamine D, de toni-cardiaques et de novurit.

Le 12 mars 1949, soit un mois après l'arrêt de la Streptomycine par voie générale, et alors qu'on poursuit les injections intrapéritonéales, apparaît un ictère. Il est net, franc, avec décoloration des matièren, sans prurit. Il n'imprime aucune modification à la courbe thermique qui se tenait aux environs de 38°.

Le volume urinaire est inchangé. Le thymol-test est à 107 (il était à 85 le 20 janvier 1949, soit 3 mois avant l'apparition de l'ictère).

On interrompit la Streptomycine.

L'ictère évolue vers une très lente amélioration avec persistance de subictère des téguments et des muqueuses. Un thymol pratiqué le 3 avril est à 100, le 24 mai à 140.

L'ascite qui avait disparu au cours du traitement ne se reproduit pas.

La température reste aux environs de 37°5. L'état cardiovasculaire est satisfaisant. La malade quitte le service le 16 juin 1949, encore subictérique.

## OBSERVATION N° 15

P... Marie, âgée de 23 ans, en traitement dans le service pour méningite bacillaire.

Après une typhobacillose probable en 1944, et une pleurésie séro-fibrineuse en 1945, une méningite bacillaire se réclare en février 1949.

La malade est hospitalisée dans le service, salle Trousseau, du 18 février au 1er juillet 1949, puis salle Dieulafoy depuis cette date.

Elle est traitée par la Streptomycine intra-arachnoïdienne, du 18 février au 28 avril, et générale, du 18 février à ce jour.

Les syndromes clinique et biologique de sa méningite évoluent vers une amélioration rapide.

Depuis mai 1949, l'apyrexie est complète, l'état général s'améliore progressivement et on note une reprise de poids sensible.

Actuellement on continue un traitement d'entretien par la Streptomycine générale à la dose de 1 gr. par jour. Le 12 septembre, apparaît un ictère.

Quinze jours auparavant, la malade avait mangé plus que de raison des gâteaux à la crème et accusait depuis une certaine asthénie, avec anorexie et douleurs épigastriques, accompagnées d'un état saburral des voies digestives. Son poids avait très légèrement diminué, mais la température était restée normale.

Son ictère s'accompagne d'une coloration jaune assez marquée au niveau des muqueuses, très légère sur les téguments.

Les urines sont diminuées de volume, très foncées, sans albumine, mais contenant des sels et des pigments biliaires.

Les selles sont normales. Il n'y a pas de prurit. Mais l'état général est mauvais. Si la température est restée normale, la malade a

maigri de trois kilogs ; elle est très asthénique, totalement anorexique, en proie à un état nauséeux s'accompagnant de douleurs épigastriques.

A l'examen, on trouve peu de signes : la région épigastrique et l'hypochondre droit sont un peu douloureux à la palpation.

En somme, nous avons affaire à un tableau d'ictère catarrhal bénin avec coloration des conjonctives, sans température, mais avec altération de l'état général.

On le traite au début par la solution de Bourget, puis par les acides aminés (lobamine, amiséine).

Les manifestations durent une semaine environ et s'estompent rapidement.

Les urines redeviennent normales. L'état général se remonte rapidement. L'appétit et le poids reprennent. L'azotémie est à 0,40.

Le jour où est apparu son ictère, la malade avait reçu une dose totale de Streptomycine, tant locale que générale de 325 grammes.

## CHAPITRE II

# RAPPORTS avec L'HEPATITE EPIDEMIQUE

Voilà, nous semble-t-il, plus qu'il n'en faut pour établir la réalité clinique, effective, de ces ictères de la streptomycinothérapie.

Mais, immédiatement, plusieurs questions se présentent à notre esprit.

La première, la plus logique, la plus élémentaire, serions-nous tentés de dire, est celle-ci : **ces ictères ne sont-ils pas tout simplement la signature d'une hépatite à virus, d'une hépatite épidémique commune,** contractée par les malades, soit chez eux, soit dans les services et se manifestant au cours du traitement par la Streptomycine ? N'y a-t-il pas, en un mot, pure coïncidence ?

La théorie est de prime abord séduisante et mérite qu'on l'examine de plus près.

Rappelons d'abord quelques notions ayant trait à l'hépatite épidémique à virus.

Le Spirochète ictérigène, jusqu'ici en cause, est maintenant relégué au second plan par un ultra-virus qu'on trouve dans le sang et dans le liquide duodénal. Sa porte d'entrée est naso-pharyngienne ou digestive. Il confère l'immunité. ESSEM et LEMBKE ont réussi à l'obtenir à l'état pur sous forme de polyèdres d'une dimension de 180 millicrons. Il résiste 30 minutes à une chaleur de 56 degrés.

L'incubation de l'hépatite oscille entre 15 et 34 jours.

La durée totale de la maladie va de une à 4 semaines.

Elle débute, pendant 3 à 6 jours, par un stade fébrile anictérique : la température est variable, mais n'excède pas, en principe, 39°. Elle s'accompagne parfois de frissons.

L'anorexie est complète avec nausées, vomissements et céphalée.

Puis, nous entrons dans le stade ictérique : la température est toujours au-dessus de la normale et s'accompagne de bradycardie. Les signes digestifs s'aggravent. L'ictère est franc, le foie légèrement hypertrophié, le thymol-test élevé.

Ce stade a une durée de 7 à 15 jours. Puis, les signes s'amendent peu à peu, en même temps que l'ictère régresse avant de disparaître tout à fait.

Toutefois, il y a assez souvent de rechutes avec réapparition d'un ictère plus intense que le précédent.

Les formes cliniques peuvent se résumer à deux : des formes bénignes où l'un des deux stades peut manquer, soit le stade ictérique (icterus catarrhalis sine ictero) soit au contraire le stade pré-ictérique.

Et des formes aggravées, avec ictère persistant qui peut entraîner des hémorragies nasales et digestives amenant de la torpeur, le coma et parfois, mais rarement, la mort dans le collapsus.

Outre quelques sequelles vésiculaires avec vertiges, migraines, etc..., l'hépatite épidémique laisse en général après elle une asthénie marquée qui rend la convalescence traînante.

Au point de vue anatomo-pathologique, il y a nécrose et autolyse des cellules hépatiques entourant la veine hépatique, avec réaction leucocytaire et histiocytique de la région portale. Mais la trame des lobules n'est pas détruite, ce qui permet leur régénération.

Grosso modo. Le tableau clinique et les lésions histologiques de l'hépatite épidémique et des ictères qui nous intéressent paraissent superposables et nous serions facilement tentés d'identifier les deux syndromes, mais plusieurs faits s'y opposent.

**En premier lieu, l'hépatite épidémique est souvent polymorphe et parfois grave.**

**Or, dans les quinze observations relatées plus haut, le tableau clinique se répète, toujours presque identique.** Nous reconnaissons

toutefois bien volontiers que c'est là un critère de différenciation assez fragile et hasardeux.

**De plus, aucun des quinze ictères que nous avons relevés n'a pris l'allure d'un ictère grave.** C'est à peine si, dans deux ou trois cas, la courbe thermique a été influencée.

Il reste évidemment les deux décès que nous mentionnons dans les observations n° 6 (Service de M. Jacques DECOURT, à Paris) et n° 13 (Service de M. le Professeur TAPIE).

Nous nous réservons de revenir par la suite sur celui qui nous intéresse personnellement.

Quant au cas signalé dans le service de M. J. DECOURT, rappelons que l'ictère a disparu dans l'espace de 1 mois et que la température n'a jamais atteint 39°. Ce n'est pas là, croyons-nous, un tableau d'ictère grave. Le décès s'explique, ainsi que le souligne l'auteur lui-même, par une rechute de la méningite bacillaire. Que l'ictère par l'asthénie qu'il entraîne classiquement, ait joué un rôle favorisant dans cette rechute, nous en convenons volontiers, mais on ne peut pour autant l'étiqueter : ictère grave. La clinique s'y oppose.

**Enfin, l'hépatite épidémique a une durée d'incubation qui ne dépasse jamais 15 jours. Et dans la plupart des cas qui nous intéressent, après avoir étudié tous les facteurs épidémiologiques (tels que : présence d'ictériques dans la même salle ou dans le même service, etc...) nous pouvons assurer qu'elle fut incomparablement plus longue.**

M. Jacques DECOURT a pu suivre pendant longtemps quatre de ses ictériques et s'exprime à leur sujet en ces termes : « Il semble difficile d'admettre que nous soyons en présence d'une épidémie fortuite d'ictères infectieux bénins. En effet, chez quatre de nos méningétiques, l'ictère apparut plus ou moins longtemps (deux ou trois mois) après leur sortie de l'hôpital et deux d'entre eux étaient repartis en province. En outre, l'enquête que nous avons poursuivie n'a pu révéler aucun cas d'ictère ni dans l'entourage des malades sortis, ni parmi les membres du personnel médical ou infirmier du service. »

Tout ceci n'implique pas que nous éliminions à priori l'élément infectieux, bien au contraire. Nous y reviendrons tout à l'heure.

Rangeons-nous pour l'instant du côté de la grande majorité des auteurs qui éliminent l'hépatite épidémique proprement dite.

Faisons toutefois des réserves : la coïncidence peut exister. C'est ce que nous essayerons de faire ressortir plus loin en étudiant, en détail, l'observation n° 15.

Mais ce cas constitue une exception qui ne saurait à elle seule nous faire réviser notre position ; à savoir que **nous éliminons l'hépatite épidémique proprement dite.**

## CHAPITRE III

# Discussion de l'étiologie de ces ictères

# La pathologie par la seringue

Une autre question se présente aussitôt à notre esprit, au moins aussi logique que la première, **puisque ces ictères se produisent pendant ou après le traitement par la Streptomycine, n'est-on pas en droit d'incriminer le rôle toxique de celle-ci ?**

A l'appui de cette théorie, nous trouvons le cas troublant de trois infirmières du service de M. J. DECOURT. Sur vingt infirmières appelées à manier régulièrement la Streptomycine, trois firent un ictère ; mais contrairement aux cas précédents, celui-ci est apparu après l'éclosion d'accidents allergiques.

Voici d'ailleurs leurs observations :

### OBSERVATION N° 16

Mme S..., 52 ans, manipule la Streptomycine depuis juin 1947. En décembre, à la suite

d'une projection accidentelle du produit dans l'œil gauche, elle présente un œdème palpébral, et une conjonctivite qui s'étendent quelques jours plus tard à l'œil droit.

Après plusieurs jours de repos, les accidents disparaissent et l'infirmière reprend son travail jusqu'au 1er mars, date à laquelle elle se plaint d'un prurit intense des deux mains.

On ne constate pas de lésions d'eczéma ; elle n'interrompt pas son travail malgré une asthénie marquée. Le 19 mars, après une courte période de troubles digestifs, apparait un ictère généralisé avec décoloration des matières et urines foncées contenant des pigments et des sels biliaires. La température s'élève à 37°8 au début, redevient normale après quelques jours. La cuti-réaction à la Streptomycine est positive. L'ictère reste intense jusqu'au 8 avril, date à laquelle il commence à pâlir, tandis que les selles restnt décolorées et les urines très foncées.

Le 20 avril, la malade part en convalescence, amaigrie et asthéniée, l'ictère ayant disparu.

## OBSERVATION N° 17

Mme V..., quarante ans, manie la Streptomycine depuis le 3 décembre 1947, lorsqu'elle présente, au milieu de février, un œdème douloureux des mains et des poignets, sans éruption eczémateuse, qui se dissipe en quelques jours.

Au début de mars, survient un œdème palpébral, avec conjonctivite douloureuse, qui s'accompagne d'une vive céphalée. A partir de ce moment, la malade perd l'appétit, se sent fatiguée et est mise au repos. Le 12 avril, apparaît un ictère franc, généralisé, avec prurit accentué accompagné d'une réaction fébrile à 38° les deux premiers jours. Il n'a disparu complètement qu'après une quinzaine.

La cuti-réaction à la Streptomycine est positive.

## OBSERVATION N° 18

Mme G..., vingt-cinq ans, manipule la Streptomycine depuis le 13 octobre 1947, sans incident jusqu'au 1er mars 1948.

A ce moment, apparaît un eczéma des espaces interdigitaux de la main gauche ; une première cuti-réaction à la Streptomycine est fortement positive, surélevée, prurigineuse, persistant une semaine. La malade, mise au repos pendant quinze jours, voit sa lésion disparaître au bout d'une semaine. Elle reprend ensuite contact avec la Streptomycine en protégeant ses mains et ses yeux. Cependant, dès le troisième jour, les placards eczémateux reparaissent et s'étendent aux poignets et aux coudes.

L'intradermoréaction à la Streptomycine provoque l'apparition d'un placard rouge, chaud, surélevé, très prurigineux, entouré de

traînées d'aspect lymphangitique. Le 28 mars, cette infirmière doit cesser son service. A cette date, on a constaté l'apparition de placards rouges et prurigineux dans les régions sous-palpébrales. Une vive céphalée, des nausées, une asthénie marquée sont également notés. Le 2 avril survient un ictère des conjonctives qui se généralise les jours suivants et demeure modéré ; les urines foncent, mais la coloration des selles reste normale. Il n'existe pas de prurit, pas d'hyperthermie. Le cholestérol sanguin est à 1 gr. 40. L'ictère s'efface en une quinzaine de jours et la malade part en convalescence. Une cuti-réaction à la Streptomycine pratiquée à son retour, quarante-cinq jours après l'apparition de l'ictère se montre encore nettement positive.

Voilà des faits qui ne laissent pas d'être troublants.

Il est difficile d'admettre que le hasard ait fait observer trois cas d'ictère parmi les vingt infirmières maniant la Streptomycine, alors qu'aucun cas n'est apparu chez les autres.

De plus, ces infirmières ont présenté ces ictères après des accidents allergiques dont la spécifité a été démontrée par une cuti-réaction à la Streptomycine positive.

En outre, dans le cas du service de MM. JANBON et BERTRAND, le fait qu'aucun autre cas d'ictère n'ait été relevé chez des malades non soumis à la Streptomycine ou dans le personnel du service nous incite à retenir l'intervention du traitement.

Nous serions facilement tentés de conclure à la toxicité de l'antibiotique.

Cependant, les tenants de la thèse opposée ne manquent pas d'arguments.

Les Américains qui se sont particulièrement occupés du problème de la toxicité de la Streptomycine ne la retiennent pas. FARRINGTON et ses collaborateurs (J. A. M. A., 21 juin 1947) ont étudié les accidents entraînés par la streptomycinothérapie : **ils insistent sur l'intégrité du foie.**

RAUCHWERGER et ses collaborateurs (J A. M. A., 28 février 1948) dans une étude consacrée aux accidents chez les personnes appelées à manier la Streptomycine, ne relatent pas d'ictère parmi les accidents observés.

Chez 250 malades traités pour des raisons diverses par cet antibiotique, un test à la sulfobromophtaléine n'a jamais révélé d'altération de la fonction hépatique (Congrès Américain de Pharmacie et de Chirurgie).

Chez le cobaye soumis à la Streptomycine, HETTIG et ADCOCK ont seulement observé une dégénérescence graisseuse du reste modérée (Science, mars 1945, 103).

Autant de faits qui semblent plaider contre la toxicité.

Et il en est d'autres.

**Comment admettre une réaction d'intolérance quand on voit l'ictère apparaître bien après l'intervention du traitement ?**

Deux mois après l'arrêt du traitement dans l'observation n° 2 ; un mois après dans

l'observation n° 3 ; deux mois après dans l'observation n° 5 ; trois mois après dans l'observation n° 6, etc...

**Qui plus est, si la Streptomycine était vraiment toxique, comment expliquer que la reprise du traitement à la suite de rechute n'influe en aucune façon sur l'évolution de l'ictère ?**

C'est pourtant ce qui s'est produit chez deux de ces malades.

Dans l'observation n° 5, après une dose totale de 180 grammes de Streptomycine, le malade fait, chez lui, un ictère. Il revient dans le service ictérique. Comme on constate une réapparition de ses signes méningées, on reprend le traitement, toujours à la dose de 2 grammes par jour. Ce qui n'empêche pas son ictère de pâlir et de disparaître le dix-septième jour. Il a pourtant subi une deuxième série de 60 grammes de Streptomycine.

Même remarque pour l'observation n° 6 où la reprise du traitement en pleine évolution de l'ictère n'a en rien influencé celui-ci qui a suivi son cours normal et a disparu en un mois environ.

A ceci, on peut rétorquer que l'ictère étant la traduction d'un choc anaphylactique, la continuation ou la reprise du traitement entraînerait une désensibilisation générale de l'organisme suffisant à expliquer la non aggravation et même la disparition de l'ictère.

Mais, en tout état de cause, on ne saurait parler ici d'une intoxication véritable, mais

bien plutôt d'un état allergique de sensibilisaton à la Streptomycine présenté par certains sujets et seulement par ceux-ci. Nous n'avons pas le droit de généraliser.

Il est enfin un dernier argument en faveur de la non-toxicité de la Streptomycine.

**Comment expliquer que des malades ayant reçu des doses massives d'antibiotique (350 grammes et plus) ne fassent pas d'accidents d'intolérance, ictères ou autres, alors qu'avec des doses bien moindres (193 gr. 5 dans l'observation n° 1, 184 grammes dans l'observation n° 10) l'ictère se déclare ?**

Si la Streptomycine était vraiment toxique, il semblerait logique que la fréquence des accidents qu'elle entraîne soit en rapport avec l'augmentation des doses administrées.

Or, tel n'est pas le cas.

Mais là, peut jouer un facteur personnel : celui d'une fragilité hépatique préexistante de certains individus qui entraînerait chez eux l'apparition d'un ictère sous l'influence de la Streptomycine.

Nous reviendrons tout à l'heure sur cet aspect du problème.

En attendant, s'il nous est difficile d'incriminer expressément le rôle toxique de la Streptomycine, il nous paraît tout aussi hasardeux de le nier d'une façon absolue.

Aussi, conclurons-nous prudemment avec MM. JANBON et BERTRAND : « Il est possible

que la Streptomycine intervienne dans l'éclosion de ces accidents hépatiques, au moins à titre favorisant. »

N'oublions pas que certains sujets (nous en avons la preuve plus haut) présentent un état de sensibilisation spécial à la Streptomycine.

***

Au cours de leurs recherches sur les ictères de la streptomycinothérapie, tous les auteurs ont été frappés par un fait : « **le parallèle que l'on peut établir entre ces ictères et ceux que l'on rencontre au cours du traitement de la syphilis par les arsenobenzènes et de la tuberculose par les sels d'or.**

Tous trois offrent la même allure clinique. ce sont des ictères bénins, francs, du type catarrhal, accompagnés de quelques troubles digestifs avec coloration des urines et décoloration des matières, courbe thermique peu influencée et durant au total deux à quatre semaines.

Leur origine a été et est encore passionnément discutée.

Prenons le cas des ictères arsénobenzoliques. De multiples thèses s'affrontent.

Pour les uns, comme MILIAN, ce seraient des ictères syphilitiques, par hépatite réactionnelle du type Herxheimer, au même titre que l'exagération de la roséole après une

première injection. RAVAUT, lui, y voit aussi des ictères syphilitiques, mais d'ordre parasitoclasique, dus aux toxines libérées par la lyse des tréponèmes sous l'influence du traitement : la complication, effectivement est rare chez les syphilitiques non traités et rare aussi chez les non syphilitiques traités par l'arsenic.

D'autres incriminent la toxicité de l'arsenic, en faisant observer que certaines séries d'arsenicaux donnent plus fréquemment des ictères et d'autre part qu'il existe une relation manifeste entre l'apparition de l'ictère et les doses élevées de novarsenobenzol. En outre, MOREL et POLICARD ont démontré l'hépatotropisme de l'arsenic.

A l'encontre de cette théorie toxique, d'autres auteurs font remarquer que l'arsenic n'a jamais été retrouvé dans le foie en quantités élevées (Brulé). De plus, ces ictères apparaissent parfois très longtemps après la fin du traitement (retenons ceci) et ils ne s'accompagnent d'aucun autre signe d'intoxication arsenicale.

Pour GATÉ, THIERS et CUILLERET, il s'agirait d'ictères allergiques. On ne saurait parler ici d'une intoxication véritable, car la complicaton peut se produire avec un médicament de qualité parfaite introduit à doses minimes. Les sujets, souvent des hépatiques, présentent un état de sensibilisation spéciale aux arsenobenzènes, soit spontanément par idiosyncrasie, soit à la suite de premières injections : à un moment donné, le choc anaphylactique se produit dont l'ictère peut être la

traduction locale. Et la possibilité de continuer le traitement, qui finit peut-être par désensibiliser l'organisme, représente un argument important en faveur de cette conception.

Il st enfin une dernière théorie dont SEZARY fut le promoteur : c'est la théorie infectieuse biotropique. Ces ictères seraient tout simplement des ictères catarrhaux réveillés par le traitement. Les arsénobenzènes entraîneraient d'une part une diminution de la résistance du parenchyme hépatique, d'autre part le réveil de germes infectieux ictérigènes latents. A l'appui de cette thèse, citons le cas d'un malade de CHEVALLIER et PALLIARD qui présenta un ictère tardif : quelques jours après, ses deux beaux-frèren furent atteints d'un ictère semblable.

Pour les ictères de la chrysothérapie, nous pouvons reprendre exactement les mêmes théories à deux rectifications près:

La première c'est que les ictères par réactivation, par réaction d'Herxheimer ne peuvent trouver leur place ici.

La seconde c'est que l'or présente un hépatotropisme beaucoup plus marqué que l'arsenic : si ce dernier n'a jamais été retrouvé dans le foie en grande quantité, l'or, au contraire, s'y fixe électivement, et cette remarque tendrait à renforcer la théorie toxique appliquée aux ictères de la chrysothérapie, d'autant plus que MAC NIDER avait constaté en 1919 que l'or à hautes doses provoque la dégénérescence des cellules hépatiques.

Un autre fait est également à noter et à retenir : c'est que depuis la réduction de la posologie, les hépatites auriques sont infiniment plus rares que les premières observations ne le laissaient supposer.

L'exposé de tous ces faits nous montre qu'il n'est pas téméraire de mettre en parallèle les ictères arsénobenzoliques et auriques avec ceux de la streptomycinothérapie.

Pour ces derniers, nous pouvons évidemment éliminer d'emblée, les ictères par réactivation, genre réaction d'Herxheimer.

Après étude, la théorie toxique ne nous a pas non plus paru satisfaisante, nous l'avons exposé plus haut.

L'allergie, elle, semble jouer un rôle, mais chez certains sujets seulement.

Reste la théorie infectieuse. Et il y a, à ce sujet, beaucoup de choses à dire.

***

Nous avons étudié plus haut, pour la laisser de côté en fin de compte, l'hépatite épidémique commune.

Rappelons que ESSEN et LEMBKE ont isolé à l'état pur le virus de cette maladie sous forme de polyèdres d'une dimension de 180 millicrons. Sa porte d'entrée est naso-pharyngienne et surtout digestive. Il résiste 30 minutes à une chaleur de 56°. Il confère l'immunité.

Mais, à côté de cet agent de l'hépatite épidémique classique, il existe un autre ultra-virus, très voisin, mais cependant différent et qui vit dans le sang des porteurs.

On sait que, depuis l'observation d'ictère post-transfusionnel rapportée par R. et W. JUNET en 1938, de nombreux cas d'ictères ont été publiés à la suite d'injections de substances biologiques à base de sérum humain.

GROSSMANN, STEWART et STOCKES, MORGAN et WILLIAMSON en ont observé à la suite de transfusions de sang ou d'injection de plasma.

FINDLAY et SOPER au cours de vaccinations anti-amaril avec un vaccin additionné de sérum humain.

PROPPERT à l'occasion de traitements par sérum de convalescent. Et nous pourrions multiplier les exemples.

C'est ce que les Anglo-Saxons ont appelé « l'homologous sérum jaundice », **l'hépatite par sérum homologue.**

Et son virus a été individualisé.

Sur le plan clinique, il entraîne les mêmes manifestations que le virus de l'hépatite épidémique : un ictère catarrhal avec un tableau classique. Cependant, l'hépatite épidémique proprement dite est quelquefois plus polymorphe et surtout plus grave que l'hépatite par sérum homologue.

Or, dans les quinze observations relatées plus haut, le tableau clinique est toujours pratiquement le même.

De plus, aucun des ictères que nous avons relevés ne s'est avéré être un ictère grave, avec tous les symptomes que cette étiquette comporte. C'est à peine si, dans deux ou trois cas la courbe thermique a été influencée.

Quant aux deux décès survenus, nous nous en sommes déjà expliqués.

Nous reconnaissons toutefois volontiers que ce critère de différenciation est plutôt vague.

Mais il y a mieux.

Dans l'hépatite épidémique proprement dite, la période d'incubation est relativement courte : toujours moins de 35 jours.

**Dans l'hépatite à sérum homologue, au contraire, l'incubation est beaucoup plus longue : de 50 à 60 jours d'ordinaire, pouvant aller jusqu'à cent cinquante jours et plus.** HUGUES a même rapporté un cas où l'incubation atteignit deux cent douze jours.

NEEFE, STOOKE et GELLIS (Am. J. Of. Méd. Sc., 1945, 561) ainsi que HAVENS (J. Of. Exp., 1946, 441) ont pratiqué de remarquables expériences chez des volontaires, expériences à la suite desquelles ils ont pu confirmer que **la durée d'incubation de l'ictère parathérapeutique était toujours supérieure à trente jours.**

Voilà un test de différenciation autrement plus précis et plus scientifique.

Or, dans tous les cas que nous avons rapportés, sans aucune exception, la durée d'incubation paraît incomparablement plus longue. Mais comme nous sommes dans l'ignorance de la date exacte de la contamination,

laissons de côté cet élément de discrimination.

Heureusement, il n'en manque pas d'autres.

MAC CALLUM a établi scientifiquement que l'hépatite épidémique n'immunise pas contre l'hépatite à sérum homologue, en d'autres termes **qu'il n'existe pas d'immunité croisée entre les deux virus.** Voilà qui prouve indiscutablement leur nature différente.

Enfin, et ceci est un point essentiel, l'une des bases de notre théorie, et nous y reviendrons par la suite : **Les Américains NEEFE et HAVENS ont démontré que l'inoculation par la voie digestive est seule réalisable pour l'hépatite épidémique alors que la voie parentérale est seule efficace dans l'ictère par sérum homologue.**

Mais si nous admettons que dans les cas qui nous intéressent, nous avons affaire à une hépatité par sérum homologue, il nous reste à expliquer le mode de contamination.

C'est ce que nous allons essayer de faire.

MM. P. MOLLARET et J. REILLY ont observé dans leur service en 1946, le fait privilégié suivant :

Un enfant de cinq ans est hospitalisé depuis le 11 décembre 1946, pour une méningite tuberculeuse et soumis à ce titre, à un traitement ininterrompu depuis son entrée par la Streptomycine. La dose moyenne fut de un million d'unités par jour, réparties en six injections intramusculaires pratiquées toutes les six heures, à la racine des cuisses.

Deux mois environ après son entrée, en plein traitement, il se produit un petit abcès intramusculaire de la cuisse gauche, dans la zone des piqûres.

On préleva le pus aux fins d'examen. A la stupéfaction de tous, le germe en cause était hémophilus influenzae (Bacille de Pfeiffer). La meilleure preuve est qu'il donna d'emblée des colonies pures.

Le fait devenait ainsi paradoxal à l'extrême et cela au moins à trois points de vue.

En premier lieu, ce germe s'inscrit en tête des indications de la streptomycinothérapie.

Secondement, il s'était développé dans un tissu infiltré six fois par jour, sans interruption depuis presque deux mois, par une solution de Streptomycine titrant 50.000 unités par centimètre cube. Ces deux premiers points individualisaient singulièrement cet hémophilus influenzae en obligeant à lui accorder une streptomycino-résistance préexistante et record.

En troisième lieu, le domaine pathologique classique de ce germe ne comporte point d'abcès : ce dernier point de vue suggérait d'emblée une introduction intramusculaire artificielle. Ajoutons que dès l'incision de l'abcès, la guérison fut obtenue per primum.

Un premier problème à résoudre concernait l'origine de ce bacille. Or ,il y avait une première direction de recherches : dans une des chambres voisines était décédé une quinzaine de jours auparavant un nourrisson

atteint de méningite à hémophilus influenzae, contre laquelle la Streptomycine se révéla impuissante. Des doses considérables de ce médicament, injectées conjointement par la voie intramusculaire et par quatre voies sous-arachnoïdiennes (lombaire, sous-occipitale et ventriculaire droite et gauche) n'entravèrent point la pullulation du germe dans le liquide céphalo-rachidien ; l'adjonction de sulfamides, voire même un essai limité de sérothérapie spécifique n'empêchèrent point l'issue fatale.

La résistance de cette souche microbienne avait heureusement retenu l'attention si bien que furent décidées sa conservation, l'appréciation de sa streptomycino-résistance in vitro (qui s'avéra considérable) ainsi que son utilisation comme antigène pour l'utilisation d'un sérum spécifique chez le lapin.

Ces données préalables devaient permettre d'acquérir la conviction que le germe de l'abcès provenait du premier malade, et cela en s'adressant aux trois éléments expérimentaux suivants : comparaison de la streptomycino-résistance in vitro (elle dépasse 20.000 unités par centimètre cube), agglutination croisée, d'une part avec le sang du second enfant et la culture du premier, d'autre part avec le sérum de lapin préparé et la culture du second enfant.

Autre exemple : dans un service d'un autre hôpital parisien, Les Enfants Malades, un jeune garçons est soigné par la pénicilline pour une méningite à pneumocoques et au bout d'un certain temps paraît guéri ; mais,

quelques jours plus tard réapparaissent fièvre et signes méningés : la ponction lombaire ramène non plus un pneumocoque, mais un Bacille de Pfeiffer. Or, dans le même service, il y a deux autres enfants recevant avec la même seringue, de la pénicilline pour une méningite à bacille de Pfeiffer.

N'était la crainte de devenir fastidieux, nous pourrions multiplier les exemples.

Contentons-nous d'étudier plus en détail le premier, qui est le plus scientifiquement probant.

Les diverses expériences pratiquées (même streptomycino-résistance in vitro, agglutinations croisées) nous démontrent qu'il s'agit chez les deux enfants, d'un germe appartenant à la même souche.

Il y a identité microbienne.

Ceci posé, le fait que l'abcès à bacilles de Pfeiffer était apparu en pleine zone des injections, suggérait aussitôt la mise en cause de celles-ci.

Les auteurs, MOLLARET et REILLY en tête, ont franchi ce pas : ils incriminent formellement les injections, ou plus exactement la seringue. Leur théorie, logique et viable, comme nous allons le démontrer, est entrée dans la littérature sous le vocable de « **Pathologie de la seringue** ».

Essayons de démonter son mécanisme appliqué à la mycothérapie, qu'il s'agisse de pénicilline ou de streptomycine.

La pratique générale de cette thérapeutique, quand elle doit être appliquée en série à plusieurs malades d'un service hospitalier, a connu au départ un double handicap matériel : d'une part, le souci d'économiser au maximum un produit très rare, ainsi que celui d'utiliser, aussi vite que possible, une solution considérée comme très altérable ; ceci joint au fait que certains conditionnements contenaient des doses élevées, a entraîné très naturellement l'emploi d'un même flacon pour plusieurs malades.

Le flacon devenu commun et la raréfaction des seringues aidant, l'emploi d'une même seringue pour plusieurs malades devint tout aussi naturel.

Ainsi naquit très simplement le rite de l'infirmière passant d'un malade à l'autre avec **son flacon commun,** au bouchon percé d'une aiguille fixe, à demeure, permettant de retirer à chaque fois la quantité de liquide nécessaire. La dose de chacun était aspirée par une seringue commune.

Mais l'on injectait à l'aide d'une aiguille qui, elle, était scrupuleusement changée et stérilisée : on croyait se mettre ainsi à l'abri de tout accident de contamination. Et, dans les cas de pénicillinothérapie, l'action antimicrobienne si polyvalente du produit paraissait une garantie supplémentaire.

Or, tout ceci n'était qu'illusion.

Que l'on veuille bien réfléchir aux éventualités suivantes :

Il se peut fort bien que l'aiguille rencontre et draine vers la seringue quelques germes, par exemple si elle pique un capillaire chez un bactériémique. Ces risques de souillure sont encore beaucoup plus évidents si l'un des malades de la salle reçoit son injection de pénicilline contre une lésion locale, telle qu'un abcès ou une adénite par exemple.

Par ailleurs, les tissus souvent injectés se lardacent à la longue, opposant ainsi à l'injection un véritable mur résistant. Celle-ci est difficile à pousser et, dès que la pression cesse sur le piston, une goutte peut refluer vers l'embout de la seringue.

En outre, le prélèvement, dans un flacon où existait un vide préalable, comporte parfois quelques difficultés d'aspiration, difficultés que supprime aisément un petit tour de main : on adopte la seringue non vidée d'air, mais contenant 1 ou 2 centimètres cubes de celui-ci et on les pousse dans le flacon ; on réalise ainsi dans celui-ci une légère surpression qui assure l'ascension dans la seringue de la fraction de liquide exactement désirée et évite toute aspiration de bulles d'air du côté du piston. Or, ce geste a la valeur d'un véritable lessivage de l'intérieur de l'embout dans la solution, lessivage qui peut fort bien entraîner des germes.

Par ailleurs, il peut arriver que, l'injection terminée, on retire de la peau, d'un seul bloc, l'ensemble seringue-aiguille. A ce moment, le moindre mouvement du piston à fond de course, soit par une manœuvre intempestive,

soit par l'effet de son seul poids, amène une entrée d'air dans la seringue à travers l'aiguille souillée, ce qui réalise un drainage en sens inverse du précédent, de l'aiguille vers la seringue dans laquelle les germes peuvent fort bien pénétrer.

Tout ceci pourrait paraître théorique. Mais on a jugé sur pièces, après avoir fait l'expérience de cultiver certains germes à partir d'une seringue utilisée dans des conditions artificielles mais exactement semblables. Et l'exactitude des faits que nous rapportons a été scientifiquement contrôlée.

D'ailleurs, les expériences de HUGUES (British Médical Journal, 1946) démontrent formellement qu'un reflux vers la seringue est possible au début ou à la fin de l'injection, surtout lorsque le muscle est contracté.

M. P. MOLLARET est allé plus loin encore et est en train d'établir une théorie de la **« Pathologie par la sonde duodénale ».** Le recours au sondage duodénal dans le traitement des ictères n'est pas d'une pratique exceptionnelle et il peut entraîner des souillures de la sonde par l'ultra-virus. Etant donné les difficultés de vraie stérilisation des sondes, on conçoit avec quelle facilité on pourra contaminer tel sujet ultérieurement tubé dans un autre but, mais avec la même sonde. C'est ainsi que M. P. MOLLARET croit pouvoir expliquer certains ictères succédant à l'introduction par tubage duodénal, d'un médicament destiné à lutter contre le tœnia. Certes, un rôle nocif du médicament sur le foie était

séduisant à retenir en premier. En réalité, l'association en série d'ictères survenant dans ces conditions,, l'absence d'ictère quand le médicament était administré aux mêmes doses, mais sans sonde, tous ces faits plaident singulièrement contre cette première interprétation et suggèrent beaucoup plus le rôle d'une « pathologie par la sonde ».

Mais, dans ce cas, ces ictères seraient la manifestation clinique de l'hépatite épidémique classique, puisque, ne l'oublions pas, les Américains (NEEFE, STOOKE et GELLIS, HAVENS) ont démontré que seule l'inoculation par voie digestive est réalisable pour l'hépatite épidémique.

Mais, après cette disgression, revenons à la « pathologie par la seringue » qui seule, nous intéresse ici.

Une objection majeure se présente aussitôt à notre esprit : le cas des trois infirmières du service de M. J. DECOURT, ayant fait un ictère à la suite d'accidents de sensibilisation à la Streptomycine, mais n'ayant jamais reçu la moindre injection d'antibiotique. Puisque nous supprimons la cause, en l'occurrence la seringue, la théorie paraît s'effondrer d'un coup. Or, il n'en est rien. Pourquoi ne pas admettre, en effet, que ces lésions d'intolérance même, digitales et oculaires, aient pu servir de porte d'entrée au virus ? A l'appui de cette hypothèse, M. JANBON cite le cas d'un ictère survenu en dehors de son service, chez un infirmier maniant la Streptomycine et

n'ayant jamais fait d'accidents d'intolérance au médicament, mais porteur d'engelures fissuraires.

Et M. JANBON toujours à propos de quelques cas d'ictères de la streptomycinothérapie rencontrés dans son service, écrit textuellement : « Le caractère nettement localisé de nos cas dans une seule chambre — alors que notre enquête a révélé que l'infirmière de nuit utilisait une même seringue pour toute une aile de bâtiment (soit une vingtaine de malades dispersés dans 8 chambres) — nous a suggéré l'interprétation suivante : virus ictérigène de rencontre présent dans la chambre et pénétrant au travers des téguments à la faveur de piqûres réitérées. » C'est, si l'on veut, une sorte de « **pathologie par la piqûre ou par les accidents cutanéo-muqueux.** »

***

Nous voici donc avec tous les éléments du problème en main et nous pouvons les résumer de la façon suivante :

Dans les ictères de la streptomycinothérapie :

**1° Nous croyons pouvoir éliminer l'hépatite épidémique proprement dite, sauf dans quelques cas où peut exister la coïncidence d'un malade en traitemnt contaminé par un de ses voisins ou par un étranger ;**

**2° Nous croyons pouvoir éliminer également l'action toxique proprement dite de la Streptomycine, qui n'a du reste jamais été établie d'une façon certaine, mais il nous semble permis de retenir son action favorisante : n'oublions pas, en effet, que chez le cobaye, HETTIG et ADCOCK (Science, mars 1945) on observe à la suite d'injections de Streptomycine, une dégénérescence graisseuse, du reste modérée du foie, ce qui démontre un hépatotropisme de la part du médicament.** Quant au cas des trois infirmières sensibilisées, nous nous en sommes expliqués plus haut.

**3° Il nous paraît légitime de penser et de dire que ces ictères seraient dus à la transmission par la même seringue, d'un malade à un autre, du virus de l'hépatite par sérum homologue,** virus très voisin, mais cependant foncièrement différent de celui de l'hépatite épidémique proprement dite. . . .

**Pourquoi optons-nous pour le premier ? D'abord en raison de la longueur de son incubation qui est toujours supérieure au maximum de 30 jours applicable à l'hépatite épidémique, ensuite et surtout parce que les Américains ont démontré que si l'inoculation par voie digestive est seule réalisable pour l'hépatite épidémique, la voie parentérale est seule efficace dans l'ictère parathérapeutique.**

Et nous pourrions même pousser les choses plus loin tout en restant sur un terrain solide, en disant que cet ictère par sérum homologue peut-être transmis par une seringue sortant

de l'ébullition, puisqu'il est avéré (Soc. Méd Hôp., Paris, 1947) que ce mode de stérilisation ne suffit pas à neutraliser le germe qui nous occupe. Sa destruction exige la stérilisation au Poupinel à 140°.

Tous les faits que nous avons exposés au cours de cette étude nous paraissent donc militer singulièrement en faveur de la théorie ci-dessus exposée.

Elle a rallié de très nombreux partisans ; la meilleure preuve en est qu'actuellement, dans tous les services hospitaliers, chaque malade possède sa seringue particulière et son flacon personnel d'antibiotique.

L'avenir nous dira si la baisse du pourcentage des ictères vient confirmer ces vues qui nous paraissent en attendant, difficilement attaquables sur le plan théorique.

Et pourquoi, d'ailleurs, ne pas l'étendre à d'autres séries de faits, par exemple à ce qu'on appelait jusqu'ici, les ictères arsenobenzoliques, laissant entrevoir par cette appellation même, la tendance que l'on avait à incriminer l'action toxique de l'arsenic pour le foie ?

Nous ne voyons pour notre part, rien qui s'oppose à cet élargissement du cadre de ces accidents dus à la seringue.

Mieux, on peut, dans ce cas, la tenir plus sûrement pour responsable, puisque les facteurs de contagion directe interhumaine sont réduits au minimum.

En effet, qui streptomycinothérapie sous-entend presque automatiquement hospitalisation, donc exposition accrue à toutes sortes de contages.

Le traitement de la syphilis est au contraire, très souvent un traitement ambulatoire. Le paysan qui vient à jour fixe, une fois la semaine, recevoir dans le service de dermato-syphiligraphie, son injection de novarsénobenzol et retourne aussitôt dans sa ferme, voit évidemment réduits au minimum les risques de contamination d'individu à individu. Et pourtant nous sommes convaincus qu'il ne faudrait pas chercher longtemps pour trouver des cas d'ictères apparus dans ces conditions. Et là, la pathologie par la seringue serait encore beaucoup plus directement mise en cause.

## CHAPITRE IV

# Discussion de nos Observations

Nous voyons par conséquent que cette hypothèse (qui, pour nous, n'en est plus une) cadre parfaitement avec les cas d'ictères de la streptomycinothérapie que nous avons notés dans la littérature médicale et exposés plus haut.

Il nous reste à voir si elle s'applique aussi exactement aux observations relevées dans le service de M. le Professeur TAPIE.

Prenons-les une à une de manière à faciliter les choses.

### OBSERVATION N° 12

TABLEAU CLINIQUE DE L'ICTÈRE. — C'est un ictère franc, avec décoloration des matières et température se tenant aux alentours de 38°5. Il est accompagné de troubles gastro-intestinaux. Point important à retenir : le thymol-test est à 246.

DATE D'APPARITION. — L'ictère s'est manifesté quinze jours avant la rentrée de la malade dans le service. Elle en était sortie depuis quatre mois. Et son ictère a débuté 9 mois et demi après l'arrêt du traitement par la Streptomycine.

DOSES. — La malade a reçu 1 gramme quotidien, du 31 mai au 26 juin, soit un total de 27 grammes.

ENQUÊTE SUR LES OCCASIONS DE CONTAGION DIRECTE. — Elle ne révèle aucun cas d'ictère dans le service pendant le séjour de la malade. Les risques de contagion paraissent donc réduits au minimum.

ENQUÊTE SUR LE MATÉRIEL COMMUN. — La malade fut traitée par la Streptomycine, du 31 mai au 26 juin. Même en supposant un matériel commun à ce moment-là, l'incubation de 9 mois et demi s'avérait beaucoup trop longue pour un ictère parathérapeutique et nous pouvons l'éliminer.

REMARQUES. — Dans le cas présent, plusieurs éléments vont à l'encontre de la pathologie par la seringue : 1° la malade n'a reçu que fort peu d'injections, exactement 27 ; 2° d'ailleurs la durée d'incubation de 300 jours est absolument incompatible avec l'hépatite par sérum homologue.

Il semble aussi que nous puissions éliminer le rôle toxique de la Streptomycine : 27 grammes sont véritablement une dose minime et la malade n'aurait pas attendu 9 mois et demi pour réagir.

Tout nous porte donc à croire que nous nous trouvons en présence d'un ictère par hépatite classique, contractée par la malade en dehors du service. Le thymol-test élevé à 246, plaide également en ce sens.

## OBSERVATION N° 13

TABLEAU CLINIQUE DE L'ICTÈRE. — C'est un ictère net, franc, les urines contiennent des pigments et des sels biliaires. Il n'y a pas de prurit et pas de modification de la courbe thermique. L'ictère dure trois semaines et disparait complètement.

DATE D'APPARITION. — Il est apparu le 17 mai 1949, soit cinq mois après l'entrée de la malade dans le service, trois mois après l'arrêt de la Streptomycine par voie générale, un mois après l'arrêt de la Streptomycine par voie péritonéale.

DOSES. — La malade a reçu en tout 43 gr. d'antibiotique.

ENQUÊTES SUR LES OCCASIONS DE CONTAGION INTERHUMAINE. — Dans la même salle se trouvaient : du 6 mars 1949 au 23 mars 1949, soit durant 17 jours une spirochetose ; du 21 au 29 janvier 1949, soit pendant 8 jours, un autre ictère. Enfin, la malade fut voisine de lit à partir du 16 décembre 1948 avec une autre femme qui fit également un ictère le 12 mars 1949.

ENQUÊTE SUR LE MATÉRIEL COMMUN. — On usait du même matériel pour les trois malades susnommés et pour celle qui nous intéresse. Donc, pendant trois mois, on a utilisé la même seringue pour injecter de la Streptomycine à deux femmes qui firent toutes deux un ictère à deux mois d'intervalle. De plus, dans la salle, le matériel de streptomycinothérapie était commun à tous les malades ainsi traités.

REMARQUES. — 1° La toxicité de la Streptomycine, dans ce cas également nous paraît hors de cause en raison des faibles doses injectées : 43 grammes ; 2° retenons, par contre, le rôle de la fragilité hépatique. La malade en question avait une ascite avec foie cardiaque. Le virus a, incontestablement, trouvé un terrain préparé. On pourrait même incriminer le rôle favorisant de la Streptomycine. N'oublions pas en effet que, chez le cobaye, elle entraîne une dégénérescence du foie, légère il est vrai, mais cependant réelle ; 3° quant au décès de la malade, nous ne pouvons valablement en accuser l'ictère, mais plutôt une localisation méningée de la polysérite s'ajoutant aux autres comme en témoignent l'état d'obnubilation et le syndrome de FROIN du liquide céphalo-rachidien. Il est par contre très probable que l'ictère a joué, par l'asthénie consécutive, un rôle favorisant.

Donc, le tableau clinique d'ictère par sérum homologue et la communauté du matériel,

nous permettent de dire qu'il s'agit ici, d'un ictère très probablement transmis par la seringue.

## OBSERVATION N° 14

TABLEAU CLINIQUE DE L'ICTÈRE. — C'est un ictère net, franc, avec décoloration des matières, sans prurit, n'imprimant aucune modification à la courbe thermique qui se tenait aux environs de 38°. Le volume urinaire est inchangé. Le thymol-test est à 107. L'ictère suit une évolution normale:

DATE D'APPARITION. — L'ictère se révèle le 12 mars 1949, un mois après l'arrêt de la Streptomycine par voie générale, alors qu'on continue les injections par voie péritonéale.

DOSES. — A l'apparition de l'ictère, la malade a reçu en tout 108 grammes d'antibiotique.

ENQUÊTE SUR LES OCCASIONS DE CONTAGION DIRECTE. — Dans la même salle se trouvaient une spirochetose, du 6 au 23 mars 1949, soit pendant 17 jours ; un autre ictère du 21 au 29 janvier 1949, soit pendant 8 jours. Enfin, cette femme fut voisine de lit à partir de décembre 1948 avec la malade précédemment étudiée qui, rappelons-le, fit, le 17 mai 1949, un ictère au cours de la streptomycinothérapie.

ENQUÊTE SUR LE MATÉRIEL COMMUN. — Comme dans le cas précédent, le matériel réservé aux injections de Streptomycine était commun à tous les malades de la salle.

REMARQUES. — Ici également, nous pouvons penser avec juste raison, à un ictère par la seringue.

Notons surtout que la malade présentait une pleuro-péricardite avec ascite et foie cardiaque. Le virus a donc rencontré ici aussi, un terrain hépatique préparé, rendu peut-être encore plus déficient par l'injection de 108 grammes de Streptomycine.

## OBSERVATION N° 15

TABLEAU CLINIQUE DE L'ICTÈRE. — Subictère avec urines diminuées, contenant des sels et des pigments biliaires. Les selles sont normales. Il n'y a ni prurit, ni température. Il évolue normalement en une semaine.

DATE D'APPARITION. — L'ictère apparaît 7 mois après l'hospitalisation de la malade, 4 mois et demi après l'arrêt de la Streptomycine par voie locale, alors qu'on continue (depuis 7 mois) la Streptomycine générale.

DOSES. — La malade a reçu en tout 325 gr. d'antibiotique.

OCCASIONS DE CONTAGION DIRECTE. — Dans la salle Dieulafoy, il y eut du 29 août au 5 septembre 1949, soit pendant 7 jours une

hépatonéphrite spirochetosique probable ; et du 30 août au 25 septembre 1949, soit pendant 26 jours un ictère précirrhotique également probable. Dans la salle Trousseau, une polysérite bacillaire du 16 décembre 1948 au 13 juillet 1949.

MATÉRIEL COMMUN. — Avec tous les malades précités, notamment, pendant 4 mois et demi, avec la polysérite ci-dessus, traitée par la Streptomycine et qui fit elle aussi un ictère.

REMARQUES. — Une quinzaine de jours avant l'apparition de son ictère, la malade avait mangé plus que de raison des gâteaux à la crème et depuis ne se sentait pas très bien. La question est de savoir si là, réside la cause de son ictère ou si, tout simplement, cet état saburral des voies digestives n'a pas favorisé l'agression par le virus précédemment apporté par la seringue et jusqu'alors en état de latence. Il nous paraît impossible d'éliminer de façon certaine l'une de ces deux théories pour adopter l'autre.

***

Par conséquent, de l'étude de ces quatre observations, nous pouvons conclure : deux s'intègrent fort bien dans le cadre de la pathologie par la seringue ; pour une autre, la discussion reste ouverte : hépatite à sérum

homologue ou hépatite classique ? Il n'existe aucun argument probant ni pour, ni contre l'une ou l'autre. Enfin, dans un dernier cas, nous pouvons éliminer à peu près certainement la transmission par la seringue ; il paraît s'agir d'un ictère catarrhal commun.

De plus, l'examen détaillé que nous venons de faire, nous a suggéré diverses réflexions que voici :

**1° Il ne faut pas généraliser, et de l'apparition d'un ictère chez un sujet traité par la Streptomycine, conclure immédiatement à une hépatite par la seringue. La coexistence streptomycine-ictère catarrhal peut fort bien exister.**

**2° Si nous avions eu affaire à une flambée soudaine d'hépatite épidémique, il semble que nous aurions rencontré un nombre d'ictères beaucoup plus élevé. De plus, même en tenant compte de l'action hépatotrope probablement favorisante de la Streptomycine, l'épidémie ne se serait pas attaquée électivement aux malades en cours de mycothérapie et à ceux-là seulement.**

N'oublions pas n effet que les autres cas d'affections hépatiques présents dans le service y étaient entrés pour cette raison et n'avaient point contracté leurs ictères à l'hôpital.

**3° Nous pouvons relever au moins deux arguments contre l'hypothèse d'un rôle véritablement toxique de la Streptomycine : en**

**premier lieu, l'apparition de l'ictère plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, tout au moins du traitement général à doses fortes.**

**Deuxièmement, l'absence d'ictère dans les salles Saint-Jean et Dieulafoy malgré des doses d'antibiotique beaucoup plus fortes.**

**4° Il semble que nous devions retenir la notion de fragilité hépatique préexistante comme élément favorisant: deux de nos malades étaient ascitiques. Toutes deux firent une hépatite.**

**5° Dans le même ordre d'idées, ne pourrait-on mettre en cause les injections de Streptomycine par la voie intrapéritonéale ?** Les deux ascitiques citées plus haut furent traitées ainsi. Il y a là, semble-t-il, un problème à élucider.

**6° Enfin, il est un fait à souligner : c'est que le virus de l'hépatite par sérum homologué peut fort bien provenir de ce que nous appellerons un « porteur sain ».** Il n'est pas nécessaire que le « primum movens » d'une série d'ictères soit un malade en pleine période ictérique, ou même simplement en incubation. Certains qui ne feront jamais d'ictère portent cependant en eux le virus qui restera toujours latent, mais néanmoins fort bien inoculable à un autre sujet.

Si ce dernier a un foie déficient ou un mauvais état général, le même virus déclenchera

chez lui un ictère. Là aussi nous retrouvons comme un élément, peut-être favorisant, l'action hépatotrope de la Streptomycine, expérimentalement reconnue chez le cobaye. C'est ainsi d'ailleurs qu'avant la naissance de la pathologie par la seringue, CHEVALLIER et PALLIARD expliquaient la genèse des ictères arsenobenzoliques « par réveil, disent-ils, sous l'influence des arsenobenzènes hépatotropes, de germes latents ictérigènes. »

***

A la lumière de ces faits, nous reprendrons donc, en la complétant, la définition que nous donnions tout à l'heure des ictères au cours des traitements par la Streptomycine.

Ils seraient dus à la transmission par seringue, à partir d'un sujet apparemment sain ou atteint lui-même d'hépatite par sérum homologué, du virus de cette maladie.

Nous devons retenir comme éléments favorisants :

1° Une fragilité hépatique préexistante du malade ;

2° L'action de la Streptomycine qui diminuerait la résistance hépatique du fait de son hépatotropisme expérimentalement démontré sur le cobaye chez qui elle entraîne une dégénérescence graisseuse des cellules du foie.

Cette explication est d'autant mieux défendable que nombre de sommités médicales s'y sont ralliées, tant chez nous qu'à l'étranger. Il n'est que de parcourir ces pages pour s'en convaincre.

# PROPHYLAXIE

Mais nous ne voudrions pas terminer sans dire quelques mots concernant la prophylaxie de ces accidents. Elle peut se résumer à peu de chose :

1° A chaque malade son flacon d'antibiotique étiqueté et sa seringue dans son tube étiqueté ;

2° A chaque service de malades, son four Poupinel où les seringues seront stérilisées dans leurs tubes. N'oublions pas en effet que la seule ébullition ne détruit pas le germe.

3° Ces précautions seraient cependant insuffisantes si l'hypothèse d'une pénétration par la piqûre (et non par la seringue) d'un virus de rencontre devait être retenue. Cette éventualité imposerait en outre, l'isolement individuel.

Pour les deux premières conditions, le Ministère de la Santé, alerté, a promis de faire

le nécessaire. Il a d'ailleurs accepté de diffuser une note interdisant toute mise en commun des seringues dans l'emploi des antibiotiques.

Par l'augmentation ou la régression du nombre des cas d'ictères parathérapeutiques, l'avenir viendra confirmer ou infirmer notre théorie.

# CONCLUSIONS

De tous les faits ci-dessus exposés, nous pouvons conclure :

1° L'existence des ictères chez les sujets traités par la Streptomycine est un fait indiscutable ainsi qu'en témoignent les diverses observations faites dans les centres de streptomycinothérapie.

2° Cliniquement, ces ictères se présentent avec une période d'incubation très longue et presque toujours supérieure à 45 jours, un tableau clinique sensiblement superposable à celui de l'ictère catarrhal et un pronostic bénin.

3° Le point essentiel et difficile à élucider est leur étiopathogénie. Celle-ci ne nous paraît pas univoque.

a) Dans la minorité des cas, nous avons affaire à un ictère par hépatite infectieuse classique qui vient se surajouter à un traitement par la Streptomycine.

b) Dans la majorité des cas, le virus en cause est celui de l'hépatite par sérum homologue qui agit suivant deux modalités :

— Inoculation directe par la seringue. C'est le processus le plus fréquent ;

— Réveil d'un germe ictérigène latent à l'occasion d'un traitement streptomyciné.

L'action toxique proprement dite de l'antibiotique doit être nettement écartée.

4° La pathologie par la seringue expliquant la majorité de ces accidents, les mesures de prophylaxie édictées par le Ministère de la Santé Publique nous paraissent amplement justifiées.

Le Président de la thèse :

TAPIE.

Le Doyen :

LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 7 décembre 1949.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

# BIBLIOGRAPHIE

JANBON et BERTRAND. — **Société Médicale des Hôpitaux de Paris,** 1949, n°s 17 et 18.

DECOURT et GUILLEMIN. — **Société Médicale des Hôpitaux de Paris,** 1948, n° 64.

MOLLARET et REILLY. — **Société Médicale des Hôpitaux de Paris,** 1947, 80.

CHRISTOL. — **La Pathologie par la seringue,** Paris 1949.

MATTEI. — **Soc. Méd. Hop. Paris,** 1948, 49.

GIRARD et FARGETON. — **Journal Médical de Lyon,** avril 1948.

ANDRIEU. — **L'Hépatite épidémique à virus** (Toulouse Médical, septembre 1948).

CAROLI. — Icterus catarrhalis sine ictero (Semaine des Hôpitaux de Paris, Juin 1949).

L. HOWELLS et J. D. OLAV KERR. — **The Lancet,** 250.

CONGRÈS AMÉRICAIN DE PHARMACIE ET DE CHIRURGIE. J. A. M. A. novembre 1947.

FARRINGTON. — **Journal of American Medical Association,** juin 1947.

RAUCHWERGER. — **J. A. M. A.,** février 1948.

HETTIG et ADCOCK. — **Science,** mars 1945.

HOWELLS et KERR. — **The Lancet,** 1946, 51.

NEEFE, STOOKE et GELLIS. — **American Journal of Medical Science,** 1945, 561.

HAVENS. — **Journal of Expériences,** 1946, 441.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respecteux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !